



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. MI 2002 A 002228

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre Istanza di Annotazione depositata alla Camera di Commercio di Milano n. MI-V002225 il 16/09/2003 (pag. 1)

29 NOV. 2004

IL FUNZIONARIO
Elena Marinelli
Sig.ra E. MARINELLI

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A. codice 00158510304
Residenza Basiliano (Udine)2) Denominazione codice
Residenza

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MIC. DOMICILIO ELETTIVO destinatario via n. città cap (prov) D. TITOLO classe proposta (sez/cl/scl) gruppo/sottogruppo "Salvi di clopidogrel con acidi alchil-solforici"ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO SE Istanza: DATA / / N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

cognome nome

1) Castaldi Graziano 3) Magrone Domenico
2) Bologna Alberto 4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/RSCIOLGIMENTO RISERVE
Data N° Protocollo1) 2) 3) 4) G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. 2 PROV. 0 n. pag. 15

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) 0 PROV. 0 n. tav. 1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)Doc. 3) 0 RIS. 0 lettera d'incarico, procura o mandato procedura giuridicaDoc. 4) 0 RIS. 0 designazione inventoreDoc. 5) 0 RIS. 0 documenti di priorità con traduzione in italianoDoc. 6) 0 RIS. 0 autorizzazione o atto di cessioneDoc. 7) 0 RIS. 0 nominativo completo del richiedente8) attestati di versamento, totale Euro Centottantotto/51#

obbligatorio

COMPILATO IL 21/10/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bianchetti GiuseppeCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

codice 155VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2002A 002228

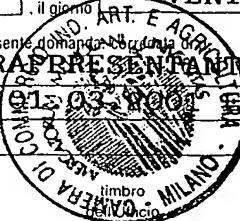
Reg. A.

DUEMILADUE

VENTUNO

L'anno 2002 il giorno 21 del mese di OCTOBRE

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di brevetto di

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE IL RAPPRESENTANTE PUR INFORMATO DEL CONTENUTO
DELLA CIRCOLARE N. 423 DEL 01-03-2002 EFFETTUÀ IL DEPOSITO CON RISERVA
DI LETTERA DI INCARICO.DEPOSITANTE M. BIANCHETTIL'UFFICIALE ROGANTE M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 002228

REG. A

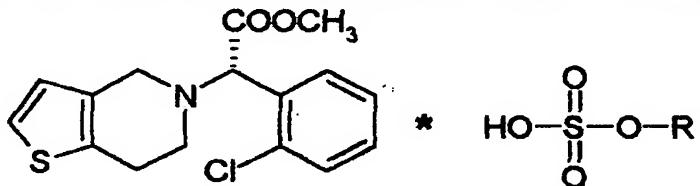
DATA DI DEPOSITO 21/10/2002NUMERO BREVETTO DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

"Sali di clopidogrel con acidi alchil-solforici"

L. RIASSUNTO

Sali di clopidogrel con acidi alchil-solforici, aventi la seguente formula (I)



dove R è un gruppo C₁-C₁₀ alchile lineare o ramificato; loro preparazione e loro uso industriale e terapeutico.

M. DISEGNO



6907 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“SALI DI CLOPIDOGREL CON ACIDI ALCHIL-SOLFORICI”**

a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata**
DIPHARMA S.p.A.

con sede in: Basiliano (Udine)

* * * **MI 2002 A 002228**

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda nuovi sali in forma cristallina e farmaceuticamente accettabili di clopidogrel con acidi alchil-solforici, un procedimento per la loro preparazione, e composizioni farmaceutiche che li contengono.

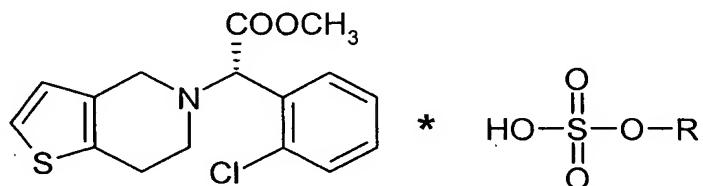
L'estere metilico dell'acido (S)-2-(2-clorofenil)-2-(4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]-5-piridil)acetico è noto dalla domanda di brevetto francese FR 2 530 247 come miscela racemica. EP-A-281459 riporta che solamente la forma enantiomerica destrugira dello stesso, nota come clopidogrel, presenta attività biologica come anti-aggregante piastrinico e trova quindi applicazione come medicamento per la profilassi e trattamento della patologia trombotica. EP-A-281459 aggiunge inoltre che sono stati studiati molti sali di clopidogrel, ottenuti con acidi comunemente usati in tecnica farmaceutica, ma questi generalmente precipitano sotto forma amorfa e/o sono igroscopici, rendendo problematico il loro uso a livello industriale.

L'assorbimento di umidità è un grave problema nella tecnologia farmaceutica delle polveri. E' noto infatti che l'umidità ha un impatto significativo sulle proprietà fisiche e chimiche di farmaci ed eccipienti e quindi sulle loro formulazioni. L'assorbimento di umidità è quindi un fattore

chiave nel prendere decisioni in merito all'allestimento di forme farmaceutiche, confezionamento e magazzinaggio di farmaci.

Esiste quindi l'esigenza di disporre di nuovi sali di clopidogrel. EP-A-281459 ha risolto in parte tale problema fornendo il sale solfato acido di tale composto. Gli inventori della presente invenzione hanno sorprendentemente trovato nuovi sali di clopidogrel che possiedono peculiari proprietà chimico-fisiche, che ne rendono particolarmente vantaggioso il loro uso in chimica farmaceutica, tecnica farmaceutica ed in terapia.

Un primo oggetto della presente invenzione è pertanto un nuovo sale della forma enantiomerica destrogiara dell'acido (S)-2-(2-clorofenil)-2-(4,5,6,7-tetraidrotieno[3,2-c]-5-piridil)acetico, clopidogrel, con un acido alchil-solforico, avente la seguente formula (I)



dove R è un gruppo C₁-C₁₀ alchile lineare o ramificato.

Un gruppo C₁-C₁₀ alchile, in accordo all'invenzione, è ad esempio un gruppo C₁-C₆ alchile lineare o ramificato, in particolare scelto tra metile, etile, propile, isopropile, butile, sec-butile, isobutile, tert-butile e pentile. Preferibilmente esso è un gruppo C₁-C₄ alchile lineare o ramificato, ad esempio metile, etile, propile, isopropile, butile, sec-butile, isobutile o tert-butile, e più preferibilmente isopropile o sec-butile.

Composti preferiti di formula (I) sono i composti in cui R è un gruppo C₁-C₆ alchile lineare o ramificato.

Esempi specifici di composti preferiti di formula (I) sono:

clopidogrel-metilsolfato; clopidogrel-etilsolfato; clopidogrel-
propilsolfato; clopidogrel-isopropilsolfato; clopidogrel-butilsolfato;
clopidogrel-sec-butilsolfato; clopidogrel-isobutilsolfato e clopidogrel-tert-
butilsolfato.

Esempi specifici di composti più preferiti di formula (I) sono:

clopidogrel-isopropilsolfato e clopidogrel-sec-butilsolfato.

Un composto di formula (I) può essere ottenuto con un procedimento comprendente:

- a) la reazione di clopidogrel con acido solforico concentrato in un C₁-C₁₀ alkanolo; o
- b) la reazione di clopidogrel emisolfato con un C₁-C₁₀ alkanolo; oppure
- c) la salificazione di clopidogrel con un acido alchilsolforico di formula R-O-S(O)₃H, dove R è come definito sopra.

In accordo allo step a), un composto di formula (I), cioè un sale di clopidogrel con un acido C₁-C₁₀ alchil-solforico, può essere ottenuto aggiungendo acido solforico concentrato in quantità stecchiometriche ad una soluzione di clopidogrel (base) in un C₁-C₁₀ alkanolo, corrispondente al C₁-C₁₀ alchilsolfato desiderato. L'acido solforico usato nella reazione è quello concentrato comunemente in commercio, e preferibilmente a concentrazione di circa 95-97%. La reazione viene preferibilmente condotta a temperatura di riflusso, per un tempo variante da circa 2 a circa 6 ore. Dopo raffreddamento, lasciando a riposo la soluzione di reazione, si separa il composto di formula (I) in forma cristallina ad elevato grado di purezza. Alternativamente il

composto di formula (I) può essere ottenuto per evaporazione del solvente (alcolico) e successiva cristallizzazione in un opportuno solvente, ad esempio in acetone.

In accordo allo step b), un composto di formula (I), può essere ottenuto scaldando a riflusso una sospensione di clopidogrel emisolfato in un C_1-C_{10} alkanolo, corrispondente al C_1-C_{10} alchilsolfato desiderato. La reazione viene preferibilmente condotta a temperatura di riflusso, per un tempo variante da circa 2 a circa 7 ore. Dopo raffreddamento, lasciando a riposo la soluzione di reazione il composto di formula (I) si separa in forma cristallina ad elevato grado di purezza. Alternativamente il composto di formula (I) può essere ottenuto per evaporazione del solvente (alcolico) e successiva cristallizzazione in un opportuno solvente, ad esempio in acetone.

In accordo allo step c), la salificazione di clopidogrel (base) con un acido alchilsolforico di formula $R-O-S(O)_3H$, dove R è come definito sopra, ad ottenere un composto di formula (I), può essere eseguita con metodi noti, ad esempio, per reazione di clopidogrel (base) con un opportuno acido C_1-C_{10} alchilsolforico, in un solvente che è preferibilmente il corrispondente C_1-C_{10} alkanolo.

La procedura di cristallizzazione, qui descritta e condotta ad esempio come insegnato nella parte sperimentale, consente l'ottenimento di una forma cristallina omogenea di un composto di formula (I) ad elevata purezza, non igroscopica, molto stabile nel tempo e con caratteristiche fisiche e reologiche che ne rendono facile l'uso in chimica e tecnica farmaceutica, in particolare, nelle lavorazioni di filtrazione, essiccameto, setacciatura, formulazione, ecc.

Per elevato grado di purezza si intende una purezza circa uguale o maggiore del 99%, preferibilmente circa uguale o maggiore del 99,5%.



Un ulteriore oggetto dell'invenzione è un composto di formula (I) in forma cristallina, ad esempio come ottenibile col procedimento di sintesi qui descritto.

Particolarmenete preferito è il composto clopidogrel isopropilsolfato in forma cristallina, in particolare nella forma in accordo al diffrattogramma riportato nella parte sperimentale in Tabella.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è un composto di formula (I) in forma idrata.

Il procedimento sopra riportato è molto vantaggioso in quanto clopidogrel base e clopidogrel emisolfato utilizzati come prodotti di partenza, rispettivamente in accordo allo step a) o b), non necessitano di essere in forma estremamente pura. Infatti, nel procedimento di sintesi dell'invenzione tali prodotti possono essere usati in forma grezza, quindi in presenza di impurezze e prodotti collaterali di sintesi, come ottenibili comunemente dai loro procedimenti industriali di preparazione.

Inoltre, se desiderato, un composto dell'invenzione, cioè un sale di clopidogrel C₁-C₁₀ alchil-solfato ad elevato grado di purezza, così ottenuto in accordo al processo dell'invenzione, può quindi essere convertito in clopidogrel base che può quindi essere convertito in clopidogrel emisolfato. Tali processi di conversione possono essere condotti con metodi noti. Clopidogrel base e clopidogrel emisolfato sono così ottenuti in buona resa e possiedono un elevato grado di purezza tale da soddisfare i requisiti usualmente stabiliti dalle normative regolatorie per la preparazione di formulati galenici.

Da quanto qui descritto, appare evidente che la presente invenzione fornisce anche un processo di purificazione di clopidogrel (base) e clopidogrel emisolfato, dove il sale di clopidogrel C₁-C₁₀ alchil-solfato è un composto

chiave di tale processo.

Oggetto dell'invenzione è infatti anche un metodo di purificazione di clopidogrel (base) o clopidogrel emisolfato, comprendente rispettivamente:

- a) la reazione di clopidogrel con acido solforico concentrato in un C₁-C₁₀ alcanolo; o
- b) la reazione di clopidogrel emisolfato con un C₁-C₁₀ alcanolo; oppure
- c) la salificazione di clopidogrel con un acido alchilsolforico di formula R-O-S(O)₃H, dove R è come definito sopra;

e la conversione del sale di clopidogrel C₁-C₁₀ alchilsolfato, così ottenuto, in clopidogrel (base) e, se desiderato, la salificazione di questa in clopidogrel emisolfato.

Oggetto dell'invenzione sono anche i composti clopidogrel (base) e clopidogrel emisolfato ad elevato grado di purezza, come ottenibili dal metodo di purificazione dell'invenzione.

Oggetto dell'invenzione è anche di fornire una composizione farmaceutica comprendente un composto dell'invenzione, come principio attivo, ed un eccipiente e/o veicolante farmaceuticamente accettabile.

Una composizione farmaceutica, in accordo all'invenzione, può essere formulata con metodi noti.

Il dosaggio da usare per un composto dell'invenzione in una formulazione farmaceutica per uso umano è sostanzialmente quello indicato nella domanda di brevetto francese n. 2 530 247. Ad esempio, una composizione farmaceutica per somministrazione orale può contenere una quantità variabile da circa 50 a circa 100 mg di clopidogrel isopropilsolfato per unità di dosaggio.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è di fornire un composto di formula (I) per l'uso come medicamento, in particolare come agente anti-aggregante piastrinico.

Oggetto dell'invenzione è anche l'uso di un composto di formula (I) nella preparazione di una composizione farmaceutica per il trattamento di una patologia trattabile con un agente anti-aggregante piastrinico.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione è di fornire un metodo per il trattamento di un mammifero, inclusi gli umani, in bisogno di un anti-aggregante piastrinico, comprendente la somministrazione a detto mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di formula (I).

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1 - Clopidogrel isopropilsolfato

In un reattore da 1,5 l, munito di agitatore meccanico e condensatore, si caricano a temperatura ambiente clopidogrel emisolfato (50 g, 0,12 mol) avente titolo HPLC=99.5%, e isopropanolo (500 ml). Si mantiene la massa in agitazione e si porta a temperatura di riflusso del solvente; in queste condizioni il solido passa gradualmente in soluzione fino a completa dissoluzione nell'arco di 2 ore. Dopo circa 5 ore si lascia raffreddare a temperatura ambiente. Dopo circa 3 ore si osserva la precipitazione del prodotto. Dopo circa 15 ore si filtra il solido. Si essicca il prodotto sotto vuoto (200 mm Hg) alla temperatura di 60°C per 24 ore. Si ottengono 48,8 g di clopidogrel isopropilsolfato (resa = 88.8%); p.f. 167,1°C; titolo HPLC >99.9%.

Esempio 2 - Clopidogrel isopropilsolfato

In una beuta da 250 ml, munita di agitatore magnetico e condensatore, si caricano a temperatura ambiente clopidogrel emisolfato (20 g, 47,7 mmol)

(20 g, 47,7 mmol) avente purezza HPLC=97.9%, e isopropanolo (100 ml).

Si mantiene la massa in agitazione e si porta a temperatura di riflusso del solvente. Il solido passa gradualmente in soluzione fino a completa dissoluzione nell'arco di 2 ore. Dopo circa 6 ore si lascia raffreddare a temperatura ambiente e dopo circa 3 ore si osserva la precipitazione del prodotto. Dopo circa 15 ore si filtra il solido. Si essicca il prodotto sotto vuoto (200 mm Hg) alla temperatura di 60°C per 24 ore. Si ottengono 19,33 g di clopidogrel isopropilsolfato (resa = 88.0%); p.f. 167.3°C; titolo HPLC =98.9%.

Esempio 3 - Clopidogrel isopropilsolfato

In una beuta da 100 ml, munita di agitatore magnetico e condensatore, si caricano a temperatura ambiente clopidogrel emisolfato (5 g, 11.9 mmol) avente purezza HPLC=97.9%, e isopropanolo (40 ml). Si mantiene la massa in agitazione e si porta a riflusso del solvente. Il solido passa gradualmente in soluzione fino a completa dissoluzione nell'arco di circa 1 ora. Dopo circa 7 ore si lascia raffreddare a temperatura ambiente e dopo circa 3 ore si osserva la precipitazione del prodotto. Dopo circa 15 ore a temperatura ambiente si raffredda a 0°C mediante bagno di ghiaccio. Dopo circa 2 ore si filtra il solido. Si essicca il prodotto sotto vuoto (200 mm Hg) alla temperatura di 60°C per 24 ore. Si ottengono 4,75 g di clopidogrel isopropilsolfato (resa = 86.4%); p.f. 167.3°C; titolo HPLC >99.9%.

Procedendo in modo analogo si possono ottenere i seguenti composti:

clopidogrel-metilsolfato; clopidogrel-ethylsolfato; clopidogrel-
propilsolfato; clopidogrel-butilsolfato; clopidogrel-sec-butilsolfato;
clopidogrel-isobutilsolfato e clopidogrel-tert-butilsolfato.



Esempio 4 - Clopidogrel isopropilsolfato

In una beuta da 250 ml, munita di agitatore magnetico a ricadere, si carica a temperatura ambiente clopidogrel base libera (15,3 g, 47.6 mmol) avente purezza HPLC=97.9%, e isopropanolo (100 ml). Alla soluzione ottenuta si aggiungono, gocciolando, 4,86 g di H₂SO₄ 96%. Si mantiene la massa in agitazione e si porta a temperatura di riflusso del solvente. Dopo circa 4 ore si lascia raffreddare a temperatura ambiente e dopo circa 3 ore si osserva la precipitazione del prodotto. Dopo circa 15 ore si filtra il solido. Si essicca il prodotto sotto vuoto (200 mm Hg) alla temperatura di 60°C per circa 24 ore. Si ottengono 18,7 g di clopidogrel isopropilsolfato (resa = 85.0%); p.f. 167.3°C; titolo HPLC =98.9%.

Procedendo in modo analogo si possono ottenere i seguenti composti:

clopidogrel-metilsolfato; clopidogrel-ethylsolfato; clopidogrel-propilsolfato; clopidogrel-butilsolfato; clopidogrel-sec-butilsolfato; clopidogrel-isobutilsolfato e clopidogrel-tert-butilsolfato.

Risultati analitici dei test condotti su clopidogrel isopropilsolfato.

Diffrazione ai raggi X

L'analisi è stata condotta con un difrattometro Siemens P4 con una radiazione monocromatica Cu-K α ($\lambda = 1.54179 \text{ \AA}$) usando la tecnica di scansione $\theta/2\theta$. I parametri unitari della cella sono stati determinati usando 49 riflessioni nell'intervallo $6 \leq 2\theta \leq 40^\circ$.

La struttura è stata risolta con metodo diretto usando il programma SIR97 che rivela la posizione di tutti gli atomi con esclusione dell'idrogeno. Gli atomi di idrogeno sono stati calcolati sulla base di modelli teorici e la rifinitura finale effettuata con il programma SHELXL97. Il diffrattogramma è

riportato nella seguente Tabella:

θ (°)	Intensità
11,08	1116,75
12,64	208
13,4	602,25
14,12	375,5
15,44	150,5
17,72	117,75
18,36	377
18,88	530,75
20,64	288,25
22,04	334,5
22,2	112
22,24	121,25
22,96	761
23,2	189
23,28	220
24,24	387,75
25,6	103
25,96	199,75
27,52	103
28,16	146,75
28,76	171,75
28,92	107
29,04	185,25

Punto di fusione

La forma cristallina presenta un punto di fusione compreso tra di 167.1 e 167.3°C.

Il punto di fusione è stato misurato con un apparecchio Büchi B-545 con una temperatura iniziale di 130°C, una velocità di riscaldamento di 1.0°C/min fino a 230°C.

Risonanza Nucleare Magnetica (NMR)

L'analisi $^1\text{H-NMR}$ è stata condotta sciogliendo 20 mg di prodotto in CD_3OD , e si sono ottenuti i seguenti dati:

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 1.27 ppm, 6H, d; 3.25 ppm, m, 2H; 3.75 ppm, m,

2H; 3.83 ppm, s, 3H; 4.22 ppm, d, 1H; 4.40 ppm, d, 1H; 4.58 ppm, m, 1H;
5.82 ppm, s, 1H; 6.80 ppm, d, 1H; 7.38 ppm, d, 1H; 7.42-7.75 ppm, m, 4H.

L'analisi ^{13}C -NMR è stata condotta sciogliendo 50 mg di prodotto in CD_3OD , e si sono ottenuti i seguenti dati:

^{13}C -NMR(CD_3OD): 21.98 ppm, 22.13 ppm, 47.10 ppm, 50.89 ppm,
53.58 ppm, 66.18 ppm, 72.39 ppm, 124.99 ppm, 125.68 ppm, 126.88 ppm,
127.04 ppm, 128.73 ppm, 130.33 ppm, 131.14 ppm, 131.71 ppm, 132.93 ppm,
135.52 ppm, 167.41 ppm.

Esempio 5 - Clopidogrel sec-butil sulfato

In una beuta da 250 ml, munita di agitatore magnetico e condensatore, si carica a temperatura ambiente clopidogrel emisolfato (15 g, 35.8 mmol), avente titolo HPLC=99.5%, e sec-butanolo (150 ml). Si mantiene la massa in agitazione e si porta a temperatura di riflusso del solvente; in queste condizioni il solido passa gradualmente in soluzione fino a completa dissoluzione nell'arco di 2 ore. Dopo circa 2 ore si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si concentra sotto vuoto a 30 ml. Il precipitato che si ottiene viene filtrato ed essiccato sotto vuoto (200 mm Hg) alla temperatura di 60°C per circa 24 ore. Si ottengono 14,2 g di clopidogrel sec-butil sulfato (resa = 83,5%); p.f. 131,4°C; titolo HPLC >99.9%.

Esempio 6 - Clopidogrel isopropilsolfato

In una beuta da 250 ml, munita di agitatore magnetico e condensatore, si caricano a temperatura ambiente clopidogrel base libera (10 g, 31.1 mmol) e isopropanolo (50 ml). Alla soluzione ottenuta e termostatata a 25°C, si aggiungono 4,36 g di acido iso-propansolforico, gocciolato in 10 minuti. Dopo 3 ore si osserva la precipitazione di prodotto. Si raffredda a circa 0°C e

dopo 5 ore si filtra il solido. Si essicca il prodotto sotto vuoto (200 mm Hg) alla temperatura di 60°C per 24 ore. Si ottengono 12.6 g di clopidogrel isopropilsolfato (resa = 87.7%); p.f. 167.3°C.

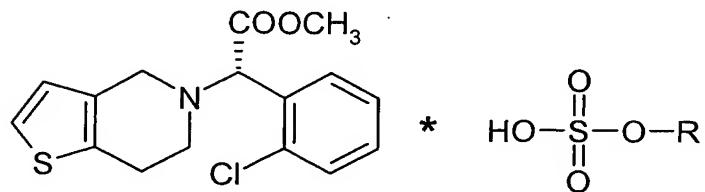
Esempio 7 – Purificazione di clopidogrel (base) e conversione a clopidogrel emisolfato

In una beuta da 250 ml, munita di agitatore magnetico e condensatore, si carica a temperatura ambiente una soluzione al 20% circa di clopidogrel (base libera) grezza (15,3 g, 47.6 mmol; purezza HPLC=96.3%) in isopropanolo (61,2 g). Alla soluzione ottenuta si aggiungono, gocciolando, 4,86 g di H₂SO₄ 96%. Si mantiene la massa in agitazione e si porta a temperatura di riflusso del solvente. Dopo circa 4 ore si lascia raffreddare a temperatura ambiente. Dopo circa 3 ore si osserva la precipitazione del prodotto (clopidogrel isopropil sulfato) e dopo circa 15 ore si filtra. Il solido (21,4 g, 46.4 mmol, resa=97.4%) è caricato in una beuta da 500 ml, quindi sospeso in 150 ml di acqua e 150 ml di toluene. Alla massa in agitazione vengono aggiunti a porzioni 4,0 g (47.6 mmol) di sodio bicarbonato. Dopo separazione, la fase organica contenente clopidogrel (base) viene lavata per due volte con 50 ml di acqua, e quindi portata sotto vuoto a residuo. Si aggiungono 60 g di acetone, e alla soluzione ottenuta, termostatata a 20°C, vengono aggiunti gocciolando 4,74 g di acido solforico al 96%. La soluzione viene mantenuta in agitazione osservando dopo circa 2 ore l'iniziale formazione di un precipitato. Dopo 20 ore si filtra la sospensione ottenendo un solido, posto a seccare sotto vuoto in stufa a 60°C per 24 ore. Il prodotto (clopidogrel emisolfato) ottenuto con alta resa presenta un elevato grado di purezza.



RIVENDICAZIONI

1) Un sale di clopidogrel avente la seguente formula (I)



dove R è un gruppo C_1-C_{10} alchile lineare o ramificato.

2) Un sale di clopidogrel in accordo alla rivendicazione 1, dove R è un gruppo C₁-C₆ alchile lineare o ramificato.

3) Un sale di clopidogrel in accordo alla rivendicazione 1, che è:
clopidogrel-metilsolfato; clopidogrel-ethylsolfato; clopidogrel-propilsolfato;
clopidogrel-isopropilsolfato; clopidogrel-butilsolfato; clopidogrel-sec-
butilsolfato; clopidogrel-isobutilsolfato o clopidogrel-tert-butilsolfato.

4) Composizione farmaceutica comprendente come principio attivo un sale di clopidogrel, come definito in rivendicazione 1, ed un eccipiente e/o veicolante farmaceuticamente accettabile.

5) Un sale di clopidogrel, come definito in rivendicazione 1, per l'uso come medicamento.

6) Un sale di clopidogrel, come definito in rivendicazione 1, per l'uso come anti-aggregante piastrinico.

7) Procedimento per la purificazione di clopidogrel o clopidogrel emisolfato, comprendente rispettivamente:

- la reazione di clopidogrel con acido solforico concentrato in un C₁-C₁₀ alkanolo; o
- la reazione di clopidogrel emisolfato con un C₁-C₁₀ alkanolo;

oppure

c) la salificazione di clopidogrel con un acido alchilsolforico di formula

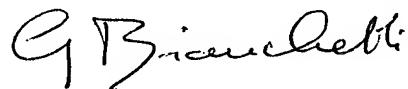
R-O-S(O)₃H, dove R è come definito in rivendicazione 1;

e la conversione del sale di clopidogrel C₁-C₁₀ alchilsolfato, così ottenuto, in clopidogrel (base) e, se desiderato, la salificazione di questa in clopidogrel emisolfato.

8) Clopidogrel e clopidogrel emisolfato ad elevato grado di purezza, come ottenibili dal procedimento di purificazione in accordo alla rivendicazione 7.

Milano, 21 ottobre 2002

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



6907 M

On.le Ministero delle Attività Produttive

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi



ROMA

La società **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata**

DIPHARMA S.p.A., di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatari Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. – Via Rossini, 8 –

Milano

fa domanda di annotazione

per cambio della sede legale

da: Basiliano (Udine)

a: Mereto di Tomba (Udine)

BREV. MI-V
002225

relativamente alla domanda di brevetto per invenzione industriale N.

MI2002A002228 dep. il 21 ottobre 2002.

Documentazione allegata:

1) Lettera d'incarico.

Distinti saluti.

Milano, 16 settembre 2003

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

GENOVA
16 SET. 2003
MILANO

Banfi Paolo

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi